

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年3月25日 (25.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/024139 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/28, 31/315, 31/16, 31/185, 31/22, 7/00, 7/48, A61P 17/00, C07C 323/52, 323/60

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011676

(22) 国際出願日: 2003年9月11日 (11.09.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-307643 2002年9月13日 (13.09.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 有限会社オガリサーチ (OGA RESEARCH, INCORPORATED) [JP/JP]; 〒565-0085 大阪府豊中市上新田4丁目8番B-701号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 緒方 一美 (OGATA, Kazumi) [JP/JP]; 〒565-0085 大阪府豊中市上新田4丁目8番B-701号 Osaka (JP).

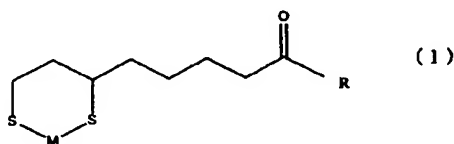
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

/続葉有/

(54) Title: MELANIN EXTINGUISHER

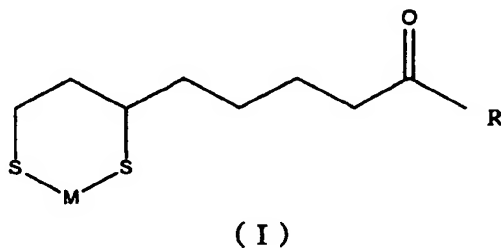
(54) 発明の名称: メラニン消去剤



(57) Abstract: A melanin extinguisher which contains either a metal chelate compound represented by the following formula (I): (I) (wherein M represents a metal and R represents OH, O-(lower alkyl), an N-bonded amine, an N-bonded amino acid, or an N-bonded peptide) or a pharmacologically acceptable salt of the compound.

(57) 要約:

次の式 (I)



(式中、Mは金属を示し、RはOH基、O-低級アルキル基、N-結合のアミン類、N-結合のアミノ酸またはN-結合のペプチドを示す。) で表わされる金属キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容できる塩を含有するメラニン消去剤を提供する。

WO 2004/024139 A1



OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明 細 書

## メラニン消去剤

5

## 技術分野

本発明は、6，8－ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物、その誘導体またはそれらの薬理学的に許容できる塩を含有してなる新規かつ有用なメラニン消去剤に関する。

10

## 背景技術

6，8－ジメルカプトオクタン酸はミトコンドリア中に存在する補酵素、 $\alpha$ －リボ酸の還元体であり、酸化型のグルタチオンやビタミンCを還元型に再生させる作用がある。しかし、6，8－ジメルカプトオクタン酸は空気中では非常に不安定で酸化されて $\alpha$ －リボ酸に戻る。

15 特公昭 42－1286 号公報（対応米国特許 No. 3,238,224）には $\alpha$ －リボ酸にグリシン、メチオニン、グルタミン酸、バリンなどがそれぞれ結合した $\alpha$ －リポイルアミノ酸が記載されている。

特開 2000－169371 号公報の実施例 24 には $\alpha$ －リポイルアミノエチルスルホン酸のイミダゾール塩が記載されている。

20 特開昭 63－8316 号公報にはリポアミドを有効成分として含有してなる外用剤が開示されている。

また、リボ酸誘導体としてリポイルエステルなども知られている（Biochem. J. (1990) 271, 45-49）。

さらに、ジヒドロリボ酸およびジヒドロリポアミドの金属誘導体も知られている  
25 （Inorganica Chimica Acta, 192 (1992) 237-242）（J. Org. Chem. 1985, 50 2522-2524）。

このような状況下、本発明者は研究を重ねた結果、6，8－ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物、その誘導体およびその薬理学的に許容できる塩にメラニン消去効果、すなわち、皮下に沈着された凝集メラニン色素に対して本化合物を塗布するだけで皮膚を傷付けることなくしてメラニンを消去させることを見出し、本

発明を完成させた

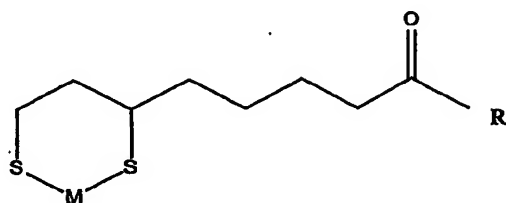
本発明は、6，8－ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物、その誘導体またはそれらの薬理的に許容できる塩を含有してなるメラニン消去剤を提供する。

5

発明の開示

本発明は、

次の式 (I)



(I)

- (式中、Mは金属を示し、RはOH基、O－低級アルキル基、N－結合のアミン類、
- 10 N－結合のアミノ酸またはN－結合のペプチドを示す。) で表わされる金属キレート (または金属コンプレックス) 化合物 (以下、本化合物ということもある。) またはそれらの薬理的に許容できる塩を含有するメラニン消去剤。
- (2) 金属キレート化合物が6，8－ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物である、上記 (1) 記載のメラニン消去剤。
- 15 (3) 金属キレート化合物が6，8－ジメルカプトオクタン酸低級アルキルエステル金属キレート化合物である、上記 (1) 記載のメラニン消去剤。
- (4) 6，8－ジメルカプトオクタン酸低級アルキルエステル金属キレート化合物が6，8－ジメルカプトオクタン酸エチルエステル金属キレート化合物である、上記 (3) 記載のメラニン消去剤。
- 20 (5) 金属キレート化合物がN－(6，8－ジメルカプトオクタノイル) アミン類金属キレート化合物である、上記 (1) 記載のメラニン消去剤。
- (6) N－(6，8－ジメルカプトオクタノイル) アミン類金属キレート化合物が6，8－ジメルカプトオクタン酸アミド金属キレート、N－(6，8－ジメルカプトオクタノイル)－2－アミノエタノール金属キレート、N－(6，8－ジメルカ

プトオクタノイル) イソプロピルアミン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) メラトニン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノピリジン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、上記(5)記載のメラニン消去剤。

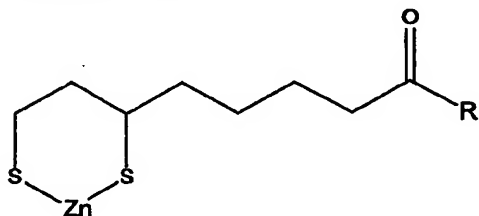
- 5 (7) 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミノ酸金属キレート化合物である、上記(1)記載のメラニン消去剤。

- (8) N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミノ酸金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- $\alpha$ -アミノ酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- $\omega$ -アミノ酸金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) 特殊アミノ酸金属キレート化合物からなる群から選  
10 ばれるものである、上記(7)記載のメラニン消去剤。

- (9) N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- $\alpha$ -アミノ酸金属キレートがN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) グリシン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アラニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカ  
15 トオクタノイル) スレオニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) セリン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アスパラギン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) グルタミン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) フェニルアラニン金属キ  
レート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) メチオニン金属キレート、N-  
20 -(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ノルロイシン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) システイン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ハイドロキシプロリン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ヒスチジン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオク  
タノイル)-5-ヒドロキシトリプトファン金属キレート、N-(6, 8-ジメ  
25 ルカプトオクタノイル) ペニシラミン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) リジン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、  
上記(8)記載のメラニン消去剤。

- (10) N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- $\omega$ -アミノ酸金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) 特殊アミノ酸金属キレート化合

- がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-3-アミノプロピオン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-アミノ酪酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-6-アミノヘキサン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-トランスアミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノエタンスルホン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)スルファニル酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アントラニル酸金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アントラニル酸エチル金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、上記
- 5 (9) 記載のメラニン消去剤。
- (11) 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)ペプチド金属キレート化合物である、上記(1)記載のメラニン消去剤。
- (12) N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)ペプチド金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アスパラギルグリシン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)スレオニルグリシン金属キレートからなる群から選ばれるものである、上記(11)記載のメラニン消去剤。
- 15 (13) 金属が亜鉛である上記(1)～(12)のいずれかに記載のメラニン消去剤。
- (14) 皮膚外用剤である上記(1)～(13)のいずれかに記載のメラニン消去剤。
- 20 (15) 化粧品である上記(14)記載のメラニン消去剤。
- (16) 次の式(II)



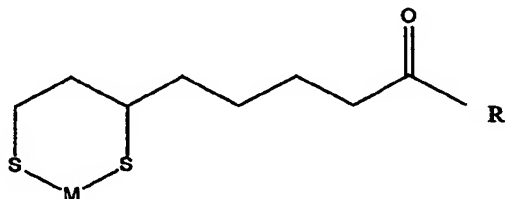
(II)

- (式中、RはOH基、O-アルキル基、N-結合のアミン類またはN-結合のペプチドを示す。)で表わされる亜鉛キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容
- 25

できる塩。

(17) 6, 8-ジメルカプトオクタン酸亜鉛キレート化合物である上記(16)記載の亜鉛キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容できる塩。

(18) 次の式(I)

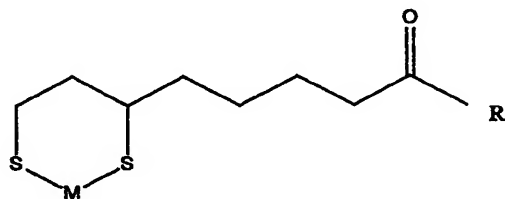


5

(I)

(式中、Mは金属を示し、RはOH基、O-低級アルキル基、N-結合のアミン類、N-結合のアミノ酸またはN-結合のペプチドを示す。)で表わされる金属キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容できる塩の有効量をヒトに投与することを含む、メラニンを消去する方法。

10 (19) メラニン消去剤の製造のための、次の式(I)



(I)

(式中、Mは金属を示し、RはOH基、O-低級アルキル基、N-結合のアミン類、N-結合のアミノ酸またはN-結合のペプチドを示す。)で表わされる金属キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容できる塩の使用に関する。

15

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明のメラニン消去剤に含有される金属キレート化合物の金属としては、亜鉛、コバルト、鉄、ゲルマニウムが掲げられるが、このうち、亜鉛が好ましい。

本発明において、低級アルキル基としては炭素数1~6の直鎖状または分岐状アルキル基たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、

20

イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基などが挙げられ、これらのうちメチル基およびエチル基が好ましい。

本発明においては、アミン類とは、アンモニア $\text{NH}_3$ の1~2の水素原子を水酸基で置換されていてもよい炭素数1~5の脂肪族炭化水素基で置換された化合物またはアンモニア $\text{NH}_3$ の1~2の水素原子をピリジン環、ピリミジン環もしくは置換されていてもよいインドール環などの窒素原子を含むヘテロ環で置換された化合物をいう。具体的には、2-アミノエタノール、イソプロピルアミン、メラトニン、2-アミノピリジンなどをいう。

本発明において、アミノ酸とは同一分子内にカルボキシル基とアミノ酸を有する、 $\alpha$ -アミノ酸および $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -、 $\epsilon$ -アミノ酸などの $\omega$ -アミノ酸、並びにアミノメチルシクロヘキサンカルボン酸、アントラニル酸およびアントラニル酸エチルなどの特殊アミノ酸、並びに同一分子内にスルホン酸基とアミノ酸を有するアミノエタンスルホン酸（タウリン）やp-アミノベンゼンスルホン酸（スルファニル酸）などの特殊アミノ酸をいう。 $\alpha$ -アミノ酸としては、たとえばグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、フェニルアラニン、トリプトファンなどが挙げられ、 $\beta$ -アミノ酸としては $\beta$ -アラニンが挙げられ、 $\gamma$ -アミノ酸としては $\gamma$ -アミノ-n-酪酸（GABA）やカルニチンが挙げられ、 $\delta$ -アミノ酸としては5-アミノレブリン酸や5-アミノ吉草酸、 $\epsilon$ -アミノ酸としては6-アミノヘキサン酸が挙げられる。これらアミノ酸のうち、アントラニル酸、アミノエタンスルホン酸、メチオニン、ヒスチジン、リジン、フェニルアラニン、 $\gamma$ -アミノ-n-酪酸、6-アミノヘキサン酸が好ましい。

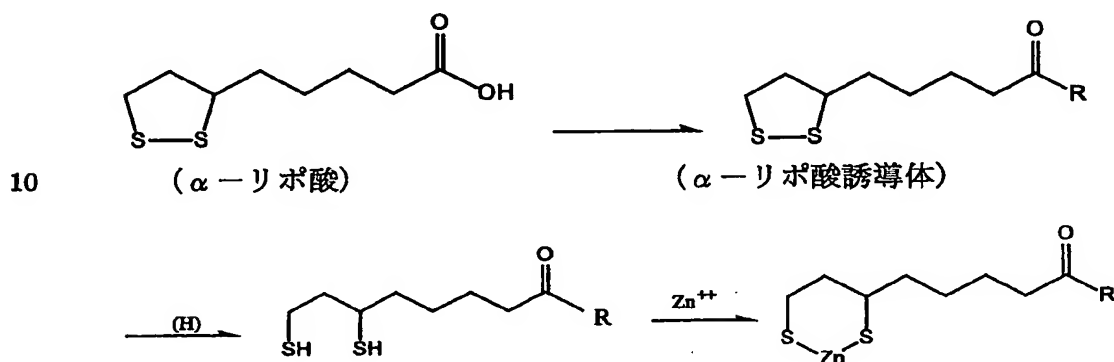
本発明において、ペプチドとは、同種または異種のアミノ酸（前記と同義）が2個で、互いに一方のカルボキシル基と他方のアミノ酸のアミノ基が酸アミド結合したジペプチドをいい、たとえばアスパラチイルグリシンやスレオニイルグリシ



ンなどをいう。

- 本化合物の薬理学的に許容できる塩としては、ナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩およびカルシウム塩やマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩が挙げられるが、これら以外の塩であっても薬理学的に許容できる塩であればいずれのものであっても本発明の目的のため適宜に用いることが出来る。

本発明のメラニン消去剤に含有される6, 8-ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物およびその誘導体の合成法を、亜鉛キレート化合物を例に挙げて次に説明する。



(式中、RはOH基、O-低級アルキル基、N-結合のアミン類、N-結合のアミノ酸またはN-結合のペプチドを示す。)

- $\alpha$ -リポ酸または $\alpha$ -リポ酸アミドを各々、亜鉛と塩酸（または酢酸）で還元して、6, 8-ジメルカプトオクタン酸亜鉛キレートおよびそのアミド化合物を合成する。また、たとえば6, 8-ジメルカプトオクタン酸エチルエステル亜鉛キレートは、 $\alpha$ -リポ酸エチルエステルを同様に還元して得られる。さらに、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アミン類、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アミノ酸またはN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)ペプチドは、たとえば $\alpha$ -リポ酸をクロロホルムまたはアセトニトリルに溶かし、トリエチルアミン存在下、クロル炭酸エチルを用いて混合酸無水物法によりアミン類、アミノ酸またはペプチドを各々、カップリングさせ、N- $\alpha$ -リポイルアミン、N- $\alpha$ -リポイルアミノ酸またはN- $\alpha$ -リポイルペプチドを得る。これらを亜鉛と酢酸

(または塩酸)で還元して、各々、目的の化合物を得ることができる。さらに、アミノ酸またはペプチド誘導体を、例えばアルカリ塩に導く場合は、その遊離酸を水に溶解または懸濁して置き、水酸化アルカリで中和して溶かした後、濃縮し、アルコールを加えて析出する結晶を濾取すれば高収率で目的化合物の塩を得ること

5 ができる。

$\alpha$ -リポ酸または $\alpha$ -リポ酸誘導体の還元体、すなわち、6, 8-ジメルカプトオクタン酸またはその誘導体は空气中で非常に不安定であるが、金属、例えば亜鉛でこれをキレート化させると六員環となり結晶性の良い安定な化合物となる。更に、本化合物は還元作用並びにラジカル抑制作用も強く、また、生体由来のものである

10 ため安全性に優れた化合物である。

シミ、ソバカスの基となるメラニン生成メカニズムは、先ず、紫外線で皮膚中にフリーラジカルが発生、その刺激によりメラノサイトが活性化され、その結果、メラノサイト内のチロシナーゼの働きが活発となり、チロシンが化学的に酸化、重合など数段階を経てメラニンとなる。殆どの美白剤の作用は酵素チロシナーゼ阻害作用で

15 メラニンの生成を防止することにある。

しかし、本発明者は研究を進めた結果、本化合物に既に生成されたメラニン色素凝集沈着(シミ、ソバカス、黒子)を消去する効果があることを突き止めた。すなわち、この効果はチロシナーゼ阻害作用またはエラスターゼ阻害作用ではなく他のメカニズムによるものであると考えられる。

20 黒子(ホクロ)を除去する方法は、外科手術、水酸化カリウム/澱粉、液体窒素法などがあり、いずれも皮膚に損傷を与える。近年、レーザー光でメラニン含有細胞を選択的に破壊する方法が知られている。しかし、レーザー治療そのものが照射時に炎症を起こすため再発の可能性がある。

本化合物はメラニン消去を目的として、軟膏、化粧品またはローションに混ぜて  
25 塗布する。

本化合物による治癒効果を観察すると、メラニン色素は黒から徐々に薄い赤褐色に退色していくものと、メラニンが角質層の方向に進み、最後は垢となって排出されるものが見られる。このことは細胞内のメラニンが生体異物として認識され、免疫力が高められ外部に押し出されるのであれば、癌細胞にも適用できる可能性も示

唆される。

後記の実施例から明らかなように、本化合物の効果、例えば、N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）-3-アミノプロピオン酸ナトリウム・亜鉛キレートまたはN-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）アントラニル酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物 0.5(w/v)%含有のローションで、1日、1～2回の塗布でシミ、黒子の程度にもよるが、例えば、表皮角質に最も近いシミ、黒子なら顔面、腕などの生成場所によっても異なるが顔面では約1ヶ月間で黒色は薄い赤褐色に退色するか、またはかさぶたとして剥がれ落ち満足すべき効果が得られた。また、ニキビ跡のシミなどに効果を発揮し、使用前に比べ顕著な差が見られた。

10    このようなことから、本化合物はメラニン色素を消去する作用があることがわかった。

本化合物の使用濃度は軟膏、クリーム剤の場合、通常 0.001～5(w/w)%で、好ましくは 0.01～1.0(w/w)%、水溶液またはローションの場合、通常 0.001～5(w/v)%で、好ましくは 0.01～1.0(w/v)%である。

15    本発明のメラニン消去剤には、通常、化粧品、皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、賦形剤、顔料、香料、紫外線吸収剤、酸化防止剤、安定化剤、防腐剤などを適宜配合してもよい。

本発明のメラニン消去剤には、目的と必要に応じて、本化合物の 1 種または 2 種以上を適宜組み合わせる含有させることもできる。

## 20    実施例

次に、参考例、実施例および試験例を挙げて本発明を説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されない。

[参考例 1～9、実施例 1～12 および 19，20]    N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）アミノ酸（またはペプチド）ナトリウム・亜鉛キレート化合物  
25    の一般的な合成法

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g (0.02 モル) およびトリエチルアミン 2.4g (0.023 モル) をアセトニトリル 40ml に溶かして攪拌下-5℃に冷却して置き、これにクロル炭酸エチル 2.4g (0.022 モル) を徐々に滴下させ、滴下終了 20 分後、これにメタノール（または 70%メタノール水溶液）約 50ml に水酸化ナトリウム 1.0g～2.0g を溶かし、さ

らに、アミノ酸（またはペプチド）約 0.023 モルを加えて溶かしたものを速やかに加えて 30 分間、さらに、室温に戻して 1 時間攪拌する。続いて、減圧下、溶媒を留去させ、N-（ $\alpha$ -リポイル）アミノ酸（またはペプチド）塩を得ることができる。

- 5 つぎに、これに 60%酢酸水溶液 50ml および亜鉛末 2.5g を加えて 50℃で 1~5 時間加熱攪拌させた後、未反応の亜鉛を濾別後、濾液を濃縮させ、水（またはメタノール）を加えて析出した結晶を濾取し、水洗後、さらに、アルカリ塩にするため、これを水に懸濁させて置き、水酸化アルカリで pH9~10 として溶かし、不溶物を濾別後、濾液を濃縮させ、アルコールを加えて析出した結晶を濾取、これを適当な
- 10 溶媒、例えば、水/アルコールから再結晶させる。

参考例 1 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）グリシンナトリウム・亜鉛キレート化合物

- DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g およびグリシン 1.9g を用いて、N- $\alpha$ -リポイルグリシンナトリウム（mp.218~220℃）を経て、目的化合物の白色結晶 3.9g を得た。mp.297℃
- 15 付近から分解。TLC, Rf=0.64（クロロホルム：メタノール：水=5:4:1）。

参考例 2 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）アスパラギン酸モノナトリウム・亜鉛キレート化合物

- DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-アスパラギン酸 2.9g を用いて、N- $\alpha$ -リポイルアスパラギン酸ナトリウム（mp.300℃以上）を経て、目的化合物の白色結晶 4.2g
- 20 を得た。mp.295℃付近から分解。TLC, Rf=0.53（クロロホルム：メタノール：水=5:4:1）。

参考例 3 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）メチオニン・亜鉛キレート化合物

- DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2 g および L-メチオニン 3.5g を用いて、N- $\alpha$ -リポイルメチオニン（mp.108~109℃）を経て、目的化合物の白色結晶 2.8g を得た。mp.260℃
- 25 付近から分解。TLC, Rf=0.82（n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2）。

参考例 4 N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）システイン・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-システイン 2.6g を用いて、N- $\alpha$ -リポイルシ

ステインナトリウム (mp.150℃付近から分解) を経て、目的化合物の白色結晶 4.1g を得た。mp.280℃付近から分解。TLC, Rf=0.71 (クロロホルム : メタノール : 水 = 5:4:1)。

参考例 5 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) フェニルアラニンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-フェニルアラニン 3.5g を用いて、N- $\alpha$ -フェニルアラニン (mp.154~156℃) を経て、目的化合物の白色結晶 3.9g を得た。mp.270℃付近から分解。TLC, Rf=0.82 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4:1:2)。

参考例 6 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) -4-アミノ酪酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および 4-アミノ酪酸 2.3g を用いて、N- $\alpha$ -リポイル-4-アミノ酪酸ナトリウム (mp.235℃付近から分解、) を経て、目的化合物の白色結晶 5.2g を得た。mp.297℃付近から分解。TLC, Rf=0.70 (クロロホルム : メタノール : 水 = 5:4:1)。

参考例 7 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) -6-アミノヘキサン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および 6-アミノヘキサン酸 3.0g を用いて、N- $\alpha$ -リポイル-6-アミノヘキサン酸ナトリウム (mp.200~202℃) を経て、目的化合物の白色結晶 2.0g を得た。mp.295℃付近から分解。TLC, Rf=0.84 (クロロホルム : メタノール : 水 = 5:4:1)。

参考例 8 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アントラニル酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および アントラニル酸 2.9g を用いて、N- $\alpha$ -リポイルアントラニル酸ナトリウム (mp.300℃以上) を経て、目的化合物の白色結晶 2.1g を得た。mp.290℃付近から分解。TLC, Rf=0.88 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4:1:2)。

参考例 9 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) -2-アミノエタンスルホン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 6.2g および 2-アミノエタンスルホン酸 4.5g を用いて、N- $\alpha$ -リポイルアミノエタンスルホン酸ナトリウム (mp.235~237℃) を経て、目的化

化合物の白色結晶 4.5g を得た。mp.293℃付近から分解。TLC, Rf=0.51 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)。

実施例 1 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ハイドロキシプロリンナ  
5 トリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-4-ハイドロキシプロリン 2.8g から目的化合物の白色結晶 4.9g を得た。mp.300℃以上。TLC, Rf=0.66 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)。

実施例 2 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ヒスチジンナトリウム・  
10 亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-ヒスチジン 3.4g から目的化合物の白色結晶 5.8g を得た。mp.300℃以上。TLC, Rf=0.39 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)。

実施例 3 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) グルタミン酸ナトリウム・  
15 亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-グルタミン酸 3.5g から目的化合物の白色結晶 5.7g を得た。mp.300℃以上。TLC, Rf=0.74 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)。

実施例 4 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) スレオニンナトリウム亜  
鉛・キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-スレオニン 2.6g から目的化合物の白色結晶 5.5g  
20 を得た。mp.300℃以上。TLC, Rf=0.73 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)。

実施例 5 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アラニンナトリウム・亜  
鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-アラニン 2.1g から目的化合物の白色結晶 5.4g を得た。mp.290℃付近から分解。TLC, Rf=0.78 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)。

25 実施例 6 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) セリンナトリウム・亜鉛  
キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-セリン 2.4g から目的化合物の白色結晶 5.0g を得た。mp.285℃付近から徐々に分解。TLC, Rf=0.64 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)。

実施例 7 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ノルロイシンナトリウム・

## 亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-ノルロイシン 3.0g から目的化合物の白色結晶 5.1g を得た。mp.295℃付近から徐々に分解。TLC, Rf=0.90 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

- 5 実施例 8 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-5-ヒドロキシトリプトファンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および L-5-ヒドロキシトリプトファン 5.0g から目的化合物の灰白色結晶 6.5g を得た。mp.290℃付近から分解。TLC, Rf=0.81 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

- 10 実施例 9 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)ペニシラミンナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および D-ペニシラミン 3.5g から目的化合物の白色結晶 6.0g を得た。mp.280℃付近から徐々に分解。TLC, Rf=0.80 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

- 15 実施例 10 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-3-アミノプロピオン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および  $\beta$ -アラニン 2.0g から目的化合物の白色結晶 5.8g を得た。mp.295℃付近から徐々に分解。TLC, Rf=0.83 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

- 20 実施例 11 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-トランスアミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および 4-トランスアミノメチルシクロヘキサンカルボン酸 3.5g から目的化合物の白色結晶 5.8g を得た。mp.297℃付近から徐々に分解。TLC, Rf=0.81 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

- 25 実施例 12 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)スルファニル酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g およびスルファニル酸 3.8g から目的化合物の白色結晶 5.4g を得た。mp.300℃以上。TLC, Rf=0.57 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

実施例 13 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)イソプロピルアミン・

## 亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g およびトリエチルアミン 2.4g をアセトニトリル 50ml に溶かして攪拌下 -5°C に冷却し、これにクロル炭酸エチル 2.4g を徐々に滴下させ、滴下終了 20 分後、さらに、イソプロピルアミン 1.5g をアセトニトリル 30ml に溶かしたものを速やかに加えて 30 分間、さらに、室温に戻して 1 時間攪拌させた。これを減圧下で溶媒を留去させ、残渣に水を加えて冷却させ、析出した淡黄色結晶を濾取、これをテトラヒドロフラン (THF) 60ml に溶かし、50%酢酸水溶液 20ml および亜鉛末 2.0g を加えて、50°C、2 時間攪拌させた後、未反応の亜鉛を濾別し、濾液を濃縮させた。残渣に水を加えて析出した白色結晶を濾取し、THF/酢酸/水から再結晶させると、目的化合物 5.0g を得た。mp.271~273°C。TLC, Rf=0.89 (n-ブタノール : 酢酸 : 水=4:1:2)。

## 実施例 14 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノエタノール・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g およびモノエタノールアミン 1.5g を用いて実施例 13 と同様な方法で目的化合物の白色結晶 4.2g を得た。mp.298°C 付近から徐々に分解。TLC, Rf=0.77 (n-ブタノール : 酢酸 : 水=4:1:2)

## 実施例 15 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)メラトニン・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g およびメラトニン 4.0g を用いて、実施例 13 と同様にして目的化合物の白色結晶 6.5g を得た。mp.210~212°C。TLC, Rf=0.84 (n-ブタノール : 酢酸 : 水=4:1:2)。

## 実施例 16 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノピリジン・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g および 2-アミノピリジン 2.2g を用いて実施例 13 と同様な方法で目的化合物の白色結晶 5.3g を得た。mp.243~245°C。TLC, Rf=0.87 (n-ブタノール : 酢酸 : 水=4:1:2)。

## 実施例 17 N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)アントラニル酸エチル・亜鉛キレート化合物

DL- $\alpha$ -リポ酸 4.2g およびアントラニル酸エチル 3.6g を用いて白色結晶 (THF



—酢酸—水から再結晶)の目的化合物4.6gを得た。mp.290℃付近から徐々に分解。  
TLC, Rf=0.88 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。

実施例18 N'- (6, 8-ジメルカプトオクタノイル) リジン・亜鉛キレート化合物

- 5 DL- $\alpha$ -リポ酸4.2g、トリエチルアミン2.4g およびクロル炭酸エチル2.4g をアセトニトリル50ml中、冷却下で混合酸無水物とし、これにL-リジン3.1g、硫酸銅(5水和物)5.5g および水酸化ナトリウム2.0g を水60mlに溶かしたものを加えて反応させ、析出したN'- ( $\alpha$ -リポイル) リジンの銅塩を濾取し、水およびメタノールで洗った後、これを70%の酢酸水溶液にサスペンドして置き、硫化水素で
- 10 銅を硫化銅として濾別し、濾液を濃縮し、残渣にメタノールを加えて析出した淡黄色の結晶を濾取、mp.254~255℃、3.5gを得た。

- つぎに、これを60%酢酸水溶液に溶かし、亜鉛末2.0gを加えて、50℃、3時間攪拌し、亜鉛を濾別した後、濃縮し、これにメタノールを加えて析出した白色結晶を濾取、目的化合物3.4gを得た。mp.295℃付近から徐々に分解。TLC, Rf=0.47 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。
- 15

実施例19 N- (6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アスパラチイルグリシンナトリウム・亜鉛キレート化合物

- DL- $\alpha$ -リポ酸2.1g およびL-アスパラチイルグリシン2.1gを用いて、同様にして、N-( $\alpha$ -リポイル)アスパラチイルグリシンナトリウムを径由して、目的化合物の白色結晶3.1gを得た。mp.270℃付近から徐々に分解。TLC, Rf=0.54 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。
- 20

実施例20 N- (ジメルカプトオクタノイル) スレオニルグリシンナトリウム・亜鉛キレート化合物

- DL- $\alpha$ -リポ酸2.1g およびL-スレオニルグリシン2.1gを用いて、目的化合物、の淡黄白色結晶2.6gを得た。mp.260℃付近から徐々に分解。TLC, Rf=0.60 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:2)。
- 25

実施例21 6, 8-ジメルカプトオクタン酸モノエタノールアミン塩・亜鉛キレート化合物(別名:ジヒドロリポ酸モノエタノールアミン塩・亜鉛コンプレックス)

DL- $\alpha$ -リポ酸6.2gをメタノール70mlに溶かし、これに亜鉛末3.5g および2N

一塩酸 15ml を加えて、50℃で 1 時間攪拌し、溶液が無色となったら未反応の亜鉛を濾別し、濾液を減圧下で濃縮する。残渣油状物に水 150ml を加え、析出した白色結晶を濾取し、水で洗って、6, 8-ジメルカプトオクタン酸・亜鉛キレート化合物の遊離酸を得た。

- 5 上記の遊離酸を水 150ml に懸濁して置き、モノエタノールアミン約 2.5g を加えて溶かした後、減圧下で濃縮させる。残渣油状物にエタノールを加えて析出した白色結晶を濾取し、水／エタノールから再結晶、目的化合物 8.5g を得た。mp.137～139℃。

実施例 2 2 6, 8-ジメルカプトオクタン酸ナトリウム・亜鉛キレート化合物

- 10 DL- $\alpha$ -リポ酸 6.2g をメタノール 70ml に溶かし、亜鉛末 3.0g および 1N-塩酸 40ml を加えて 50℃、1 時間攪拌した。つぎに、未反応の亜鉛を濾別し、濾液を減圧下で濃縮させ、これに水を加えて析出した白色結晶を濾取した。これを水 150ml に懸濁して置き、2N-水酸化ナトリウムで約 pH9 として溶かし、不溶物を濾別し、濾液を濃縮させ、これにエタノールを加えて析出する白色結晶を濾取し、
- 15 水／エタノールから再結晶させると、目的化合物 6.0g を得た。mp.300℃以上。TLC, Rf=0.88 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)

実施例 2 3 6, 8-ジメルカプトオクタン酸エチル・亜鉛キレート化合物

- DL- $\alpha$ -リポ酸エチル 3.5g をテトラヒドロフラン 60ml に溶かし、これに亜鉛末 2.0g および 70%酢酸水溶液 40ml を加えて、50℃で 2 時間攪拌した後、未反応
- 20 の亜鉛を濾別し、濾液を濃縮させ、これに水を加えて析出した白色結晶を濾取し、酢酸／水から再結晶させると、目的化合物 3.6g を得た。mp.290℃付近から徐々に分解。TLC, Rf=0.88 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)

実施例 2 4 6, 8-ジメルカプトオクタン酸アミド・亜鉛キレート化合物

- DL- $\alpha$ -リポ酸アミド 4.2g をテトラヒドロフラン 70ml に溶かし、これに亜鉛末 2.5g および 50%酢酸水溶液 30ml を加えて 50℃、2 時間攪拌させ、溶媒を留去させた後、析出した亜鉛混じりの結晶を濾取し、水およびエタノールで洗い、酢酸／水から再結晶させると、白色結晶 4.5g を得た。mp.257～259℃。TLC, Rf=0.80 (n-ブタノール：酢酸：水=4:1:2)
- 25

以下に、製剤実施例を挙げる。

## 製剤実施例 1 化粧水

|   |               |          |
|---|---------------|----------|
|   | 参考例 8 の化合物    | 0.5g     |
|   | グリセリン         | 3.5g     |
|   | p-オキシ安息香酸メチル  | 0.02g    |
| 5 | p-オキシ安息香酸プロピル | 0.01g    |
|   | 滅菌精製水         | 全量 100ml |

## 製剤実施例 2 化粧水

|    |             |          |
|----|-------------|----------|
|    | 実施例 10 の化合物 | 0.5g     |
|    | プロピレングリコール  | 3.0g     |
| 10 | テゴール 51     | 0.005g   |
|    | 滅菌精製水       | 全量 100ml |

## 製剤実施例 3 クリーム剤

|    |                  |         |
|----|------------------|---------|
|    | 実施例 11 の化合物      | 0.1g    |
|    | ステアリン酸           | 2.0g    |
| 15 | ステアリルアルコール       | 7.0g    |
|    | スクワラン            | 5.0g    |
|    | オクチルデカノール        | 6.0g    |
|    | ポリオキシエチレンセチルエーテル | 3.0g    |
|    | グリセリンモノステアレート    | 2.0g    |
| 20 | プロピレングリコール       | 5.0g    |
|    | p-オキシ安息香酸メチル     | 0.05g   |
|    | p-オキシ安息香酸プロピル    | 0.02g   |
|    | 滅菌精製水            | 全量 100g |

## 製剤実施例 4 軟膏剤

|    |            |         |
|----|------------|---------|
| 25 | 参考例 7 の化合物 | 1.0g    |
|    | 親水軟膏       | 全量 100g |

## 製剤実施例 5

|  |             |       |
|--|-------------|-------|
|  | 実施例 22 の化合物 | 0.5 g |
|  | パントニルアルコール  | 0.5 g |

|         |    |         |
|---------|----|---------|
| グリセリン   |    | 2.5 g   |
| テゴール 51 |    | 0.007 g |
| 滅菌精製水   | 全量 | 100ml   |

- 5 さらに、以下、試験例により本発明の効果を明らかにするが、これらは単なる例示であって、これらにより本発明の範囲が限定されるものではない。

#### 試験例 1

- 顔面にできたシミおよびソバカスに製剤実施例 1 に示した化粧水を 1 日 1 回の割合で 1 ヶ月間塗布した。その結果、殆ど消失したもの、および薄い赤褐色なつもの  
10 のを含めて、使用前に比べて顕著な効果を示した。

#### 試験例 2

顔面、ニキビ跡によるシミに製剤実施例 2 を試験例 1 と同様に 1 ヶ月間塗布した。その結果、使用前に比べてシミは殆ど消失した。

#### 試験例 3

- 15 製剤実施例 5 の処方で、唇の一部メラニン色素沈着に対して、1 日 1 回、塗布して 3 カ月後には黒色が消失した。

#### 試験例 4

海辺で 2 日間連続して日焼けした手のひらの甲を炎症が止んでから製剤実施例 5 を 1 日 1 回、塗布して 1 カ月後には日焼けの黒色も日焼け前の色調に回復した。

#### 20 試験例 5

- 腕に出来ていた黒子（直径 1 mm）に製剤実施例 1 に記載された化合物、参考例 11 の N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）アントラニル酸ナトリウム・亜鉛キレート  
の代わりに実施例 2 の N-（6，8-ジメルカプトオクタノイル）ヒスチジンナトリウム・亜鉛キレートを  
用いた処方で 1 日 2 回局所に塗布した結果、2  
25 カ月間で僅かな痕跡は残るが黒色は消失していた。

### 産業上の利用可能性

本化合物の 6，8-ジメルカプトオクタノール酸亜鉛キレート、その誘導体およびそれらの薬理学的に許容できる塩はメラニン色素消去に対して優れた治療効果を示

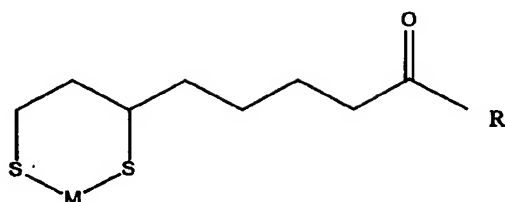
し、メラニン消去剤として有用である。

以上、本発明の態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の新規な教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で色々な修正と変更をなし得ることは可能であるので、そのような修正および変更も、全て後  
5 記の特許請求の範囲で定義される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。

本出願は日本で出願された特願2002-307643を基礎としており、その内容は本願明細書に全て包含されるものとする。

## 請求の範囲

## 1. 次の式 (I)



(I)

- (式中、Mは金属を示し、RはOH基、O-低級アルキル基、N-結合のアミン類、
- 5 N-結合のアミノ酸またはN-結合のペプチドを示す。) で表わされる金属キレート化合物またはそれらの薬理的に許容できる塩を含有するメラニン消去剤。
2. 金属キレート化合物が6, 8-ジメルカプトオクタン酸金属キレート化合物である、請求項1記載のメラニン消去剤。
3. 金属キレート化合物が6, 8-ジメルカプトオクタン酸低級アルキルエステル
- 10 金属キレート化合物である、請求項1記載のメラニン消去剤。
4. 6, 8-ジメルカプトオクタン酸低級アルキルエステル金属キレート化合物が6, 8-ジメルカプトオクタン酸エチルエステル金属キレート化合物である、請求項3記載のメラニン消去剤。
5. 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミン類金
- 15 属キレート化合物である、請求項1記載のメラニン消去剤。
6. N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミン類金属キレート化合物が6, 8-ジメルカプトオクタン酸アミド金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) -2-アミノエタノール金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) イソプロピルアミン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオ
- 20 クタノイル) メラトニン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) -2-アミノピリジン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項5記載のメラニン消去剤。
7. 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミノ酸金属キレート化合物である、請求項1記載のメラニン消去剤。

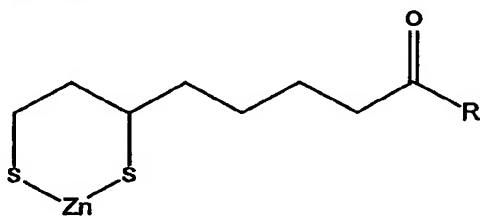
8. N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アミノ酸金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- $\alpha$ -アミノ酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- $\omega$ -アミノ酸金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) 特殊アミノ酸金属キレート化合物からなる群から選  
5 ばれるものである、請求項7記載のメラニン消去剤。

9. N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- $\alpha$ -アミノ酸金属キレートがN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) グリシン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アラニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) スレオニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイ  
10 ル) セリン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アスパラギン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) グルタミン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) フェニルアラニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) メチオニン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ノルロイシン金属キレート、N-(6, 8-  
15 -ジメルカプトオクタノイル) システイン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ハイドロキシプロリン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ヒスチジン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-5-ヒドロキシトリプトファン金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ペニシラミン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカブ  
20 トオクタノイル) リジン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項8記載のメラニン消去剤。

10. N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)- $\omega$ -アミノ酸金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) 特殊アミノ酸金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-3-アミノプロピオン酸金属キレ  
25 ト、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-アミノ酪酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-6-アミノヘキサン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-4-トランスアミノメチル-1-シクロヘキサンカルボン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル)-2-アミノエタンスルホン酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタ

ノイル) スルファニル酸金属キレート、N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アントラニル酸金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アントラニル酸エチル金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項9記載のメラニン消去剤。

- 5 11. 金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ペプチド金属キレート化合物である、請求項1記載のメラニン消去剤。
12. N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) ペプチド金属キレート化合物がN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アスパラチルグリシン金属キレートおよびN-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) スレオニルグリシン金属キレート化合物からなる群から選ばれるものである、請求項11記載のメラニン消去剤。
- 10 13. 金属が亜鉛である請求項1～12のいずれかに記載のメラニン消去剤。
14. 皮膚外用剤である請求項1～13のいずれかに記載のメラニン消去剤。
15. 化粧品である請求項14記載のメラニン消去剤。
- 15 16. 次の式(II)

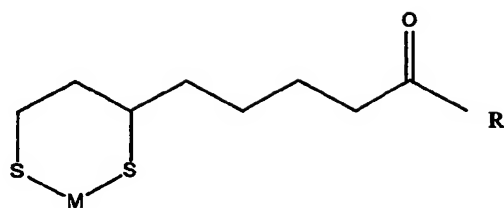


(II)

(式中、RはOH基、O-アルキル基、N-結合のアミン類またはN-結合のペプチドを示す。) で表わされる亜鉛キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容できる塩。

- 20 17. 6, 8-ジメルカプトオクタン酸亜鉛キレート化合物である請求項16記載の亜鉛キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容できる塩。
18. 次の式(I)



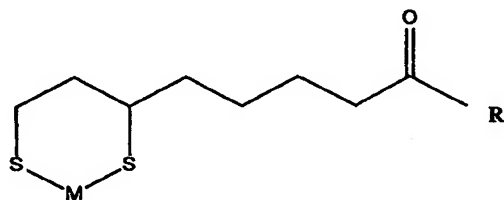


(I)

(式中、Mは金属を示し、RはOH基、O-低級アルキル基、N-結合のアミン類、N-結合のアミノ酸またはN-結合のペプチドを示す。)で表わされる金属キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容できる塩の有効量をヒトに投与することを含む、メラニンを消去する方法。

5

19. メラニン消去剤の製造のための、次の式 (I)



(I)

(式中、Mは金属を示し、RはOH基、O-低級アルキル基、N-結合のアミン類、N-結合のアミノ酸またはN-結合のペプチドを示す。)で表わされる金属キレート化合物またはそれらの薬理学的に許容できる塩の使用。

10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11676

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/28, 31/315, 31/16, 31/185, 31/22, 7/00, 7/48,  
A61P17/00, C07C323/52, 323/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/28, 31/315, 31/16, 31/185, 31/22, 7/00, 7/48,  
A61P17/00, C07C323/52, 323/60, C07F3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| P, X      | WO 02/076935 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>03 October, 2002 (03.10.02),<br>(Family: none)  | 1-17, 19              |
| X<br>Y    | WO 00/024734 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION OF<br>SATATE UNIVERSITY OF NEW YORK),<br>04 May, 2000 (04.05.00),<br>Pages 5, 48<br>& EP 1124820 A1 & BR 9914789 A<br>& US 6331559 B1 & JP 2002-528446 A<br>& US 2002-107234 A1 | 1, 2, 19<br>3-17      |
| Y         | BONOMI, F. "Synthesis and characterization of iron<br>derivatives of dihydrolipoic acid and dihydro<br>lipoamide", Inorganica.Chimica.Acta., (1992),<br>Vol.195, No.1, pages 109 to 115                                  | 1-17, 19              |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |

Date of the actual completion of the international search  
17 November, 2003 (17.11.03)

Date of mailing of the international search report  
09 December, 2003 (09.12.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11676

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y         | BONOMI, F., "Synthesis and characterization of metal derivatives of dihydrolipoic acid and dihydrolipoic acid and dihydrolipoamide", <i>Inorganica.Chimica.Act.</i> , (1992), Vol.192, No.3, pages 237 to 242  | 1-17,19               |
| Y         | JP 60-011494 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 21 January, 1985 (21.01.85), Page 7<br>(Family: none)  | 1-17,19               |
| Y         | KIJIMA, M., "Electrochemical study on dihydro lipoamide-iron(II) complex and its chemical reactivity", <i>Journal of Organic Chemistry</i> , (1985), Vol.50, No.14, pages 2522 to 2254   | 1-17,19               |
| Y         | Chem.Abstr., Vol.93, No.17, (1980), pp.287, abstract No.163581z, JOHANNSEN, B., "Studies on the relation between chemical structure and pharmacokinetic properties of technetium-labeled thiolato complexes", <i>Nuc.Compact</i> , Vol.11, No.2, (1980), pp.42-4, 48 | 1-17,19               |
| Y         | WO 01/049250 A2 (PERRICONE, N.V.), 12 July, 2001 (12.07.01),<br>& WO 01/049250 A3 & BR 2001004872 A<br>& EP 1185257 A2 & JP 2003-519165 A<br>& US 5965618 A & US 6365623 B1<br>& US 6472432 B1   | 1-17,19               |
| Y         | WO 00/032235 A1 (PENTAPHARM A. -G.), 08 June, 2000 (08.06.00),<br>& EP 1133317 A1 & JP 2002-535247 A<br>& AU 758903 B & US 2002/035243 A1  | 1-17,19               |
| Y         | JP 63-008316 A (Sansei Seiyaku Kabushiki Kaisha), 14 January, 1988 (14.01.88),<br>(Family: none)   | 1-17,19               |
| A         | WO 00/020385 A1 (SANKYO CO., LTD.), 13 April, 2000 (13.04.00),<br>& AU 9960012 A & JP 2000-169443 A  | 1-17,19               |
| A         | WO 95/08564 A1 (INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE), 30 March, 1995 (30.03.95),<br>& FR 2710340 A1 & FR 2710340 B1<br>& CA 2149925 A & AU 9477859 A1<br>& EP 669938 A1 & EP 669938 B1<br>& JP 08-503963 A & US 5830994 A                                       | 1-17,19               |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11676

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 18 pertains to a method for treatment of the human body by therapy. It hence relates to a subject matter for which this International Searching Authority is not required, under the provision of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11676

Of the melanin extinguishers of claims 1-15, ones which are considered to be sufficiently supported by the description are extremely limited. These are only the extinguishers in which the compound represented by the formula (I) is "sodium N-(6,8-dimercaptooctanoyl)anthranilate zinc chelate compound," "sodium N-(6,8-dimercaptooctanoyl)-3-aminopropionate zinc chelate compound," or "sodium 6,8-dimercaptooctanoate zinc chelate compound."

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/28, 31/315, 31/16, 31/185, 31/22, 7/00, 7/48,  
A61P17/00, C07C323/52, 323/60

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/28, 31/315, 31/16, 31/185, 31/22, 7/00, 7/48,  
A61P17/00, C07C323/52, 323/60, C07F3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| P, X            | WO 02/076935 A1 (千寿製薬株式会社) 2002.10.03 (ファミリーなし)  | 1-17, 19         |
| X<br>Y          | WO 00/024734 A1 (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NE<br>W YORK) 2000.05.04 第5頁、第48頁 & EP 1124820 A1 & BR 9914789 A<br>& US 6331559 B1 & JP 2002-528446 A & US 2002/107234 A1 | 1, 2, 19<br>3-17 |
| Y               | BONOMI, F., "Synthesis and characterization of iron derivatives of<br>dihydrolipoic acid and dihydrolipoamide" Inorganica Chimica Acta,<br>(1992), VOL.195, NO.1, pp.109-115               | 1-17, 19         |

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 11. 03

国際調査報告の発送日

09.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世



4 P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                  |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| Y                     | BONOMI, F., "Synthesis and characterization of metal derivatives of dihydrolipoic acid and dihydrolipoamide" <i>Inorganica Chimica Acta</i> , (1992), VOL. 192, NO. 2, pp. 237-242  | 1-17, 19         |
| Y                     | JP 60-011494 A (住友化学工業株式会社) 1985.01.21 第7頁 (ファミリーなし)  | 1-17, 19         |
| Y                     | KIJIMA, M., "Electrochemical study on dihydrolipoamide-iron(II) complex and its chemical reactivity" <i>Journal of Organic Chemistry</i> , (1985), VOL. 50, NO. 14, pp. 2522-2254   | 1-17, 19         |
| Y                     | Chem. Abstr., Vol. 93, No. 17, (1980), pp. 287, 抄録番号第163581z, JOHANSEN, B., "Studies on the relation between chemical structure and pharmacokinetic properties of technetium-labeled thiolato complexes" <i>NucCompact</i> , VOL. 11, NO. 2, (1980), pp. 42-4, 48 | 1-17, 19         |
| Y                     | WO 01/049250 A2 (PERRICONE, N. V.,) 2001.07.12 & WO 01/049250 A3 & BR 2001004872 A & EP 1185257 A2 & JP 2003-519165 A & US 5965618 A & US 6365623 B1 & US 6472432 B1  | 1-17, 19         |
| Y                     | WO 00/032235 A1 (PENTAPHARM A.-G.) 2000.06.08 & EP 1133317 A1 & JP 2002-535247 A & AU 758903 B & US 2002/035243 A1  | 1-17, 19         |
| Y                     | JP 63-008316 A (三省製薬株式会社) 1988.01.14 (ファミリーなし)  | 1-17, 19         |
| A                     | WO 00/020385 A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED) 2000.04.13 & AU 9960012 A & JP 2000-169443 A  | 1-17, 19         |
| A                     | WO 95/08564 A1 (INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE) 1995.03.30 & FR 2710340 A1 & FR 2710340 B1 & CA 2149925 A & AU 9477859 A1 & EP 669938 A1 & EP 669938 B1 & JP 08-503963 A & US 5830994 A   | 1-17, 19         |
|                       |   |                  |
|                       |   |                  |

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT 17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲18は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



請求の範囲 1-15に係るメラニン消去剤のうち、明細書に十分裏付けられていると認められるのは、式 (I) に相当する化合物が、「N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) アントラニル酸ナトリウム亜鉛キレート化合物」、「N-(6, 8-ジメルカプトオクタノイル) -3-アミノプロピオン酸ナトリウム亜鉛キレート化合物」、「6, 8-ジメルカプトオクタン酸ナトリウム亜鉛キレート化合物」である場合のみであり、極めて限定的である。